

20. Ham B., Hwang H. B., Jung S. H., Chang S., Kang K. D., Kwon M. J. Distribution and Diversity of Ocular Microbial Communities in Diabetic Patients Compared with Healthy Subjects. *Current Eye Research*. 2018;43(3):314-324. (in Engl) DOI: 10.1080/02713683.2017.1406528.
21. Huang Y. S., Dai Y. H., Sun S. Y., Lan J., Xie L. X. Study of different methods in reducing conjunctival bacteria before cataract surgery. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2009;89(35):2458-61. (In Chinese)
22. Huang Y., Yang B., Li W. Defining the normal core microbiome of conjunctival microbial communities. *Clinical Microbiology and Infection*. 2016;22(7):643-643. (in Engl) DOI: 10.1016/j.cmi.2016.04.008. Epub 2016 Apr 19. PMID: 27102141.
23. Li S., Yi G., Peng H., Li Z., Chen S., Zhong H., Chen Y., Wang Z., Deng Q., Fu M. How Ocular Surface Microbiota Debuts in Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;1-9. (in Engl) DOI: 10.3389/fcimb.2019.00202.
24. Lee S.H., Oh D.H., Jung J.Y., Kim J.C., Jeon C.O. Comparative ocular microbial communities in humans with and without blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(9):5585-93. (in Engl) DOI: 10.1167/iops.12-9922.
25. Ozkan J., Nielsen S., Diez-Vives C., Coroneo M., Thomas T., Willcox M. Temporal Stability and Composition of the Ocular Surface Microbiome. *Scientific Reports*. 2017;7(1):9880. (in Engl) DOI: 10.1038/s41598-017-10494-9.
26. Shin H., Price K., Albert L., Dodick J., Park L., Dominguez-Bello M. G. Changes in the Eye Microbiota Associated with Contact Lens Wearing. *mBio*. 2016;7(2):e00198. (in Engl) DOI: 10.1128/mBio.00198-16.
27. Willcox M. D. Characterization of the normal microbiota of the ocular surface. *Experimental Eye Research*. 2013;117:99-105. (in Engl) DOI: 10.1016/j.exer.2013.06.003. Epub 2013 Jun 22.
28. Zhou Y., Holland M. J., Makalo P., Joof H., Roberts C. H., Mabey D. C., Bailey R. L., Burton M. J., Weinstock G. M., Burr S. E. The conjunctival microbiome in health and trachomatous disease: a case control study. *Genome Med*. 2014;6(11):99. DOI: 10.1186/s13073-014-0099-x. (in Engl)

УДК 617.749:617.7-007.681:678.048:612.017

© Е.В. Медведева, И.М. Быков, 2024

Е.В. Медведева^{1,2}, И.М. Быков¹
**ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЙ СТАТУС
 ВОДЯНИСТОЙ ВЛАГИ ПЕРЕДНЕЙ КАМЕРЫ ГЛАЗА
 ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЕ**

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Краснодар

²Краснодарский филиал ФГАУ Национальный медицинский исследовательский центр
 «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, г. Краснодар

В обзоре обобщена информация последних трех десятилетий о состоянии окислительно-восстановительной системы и маркерах оксидативного гомеостаза влаги передней камеры глаза при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ). Известно, что дисбаланс окислительно-восстановительного статуса с формированием окислительного стресса может вызывать развитие многих глазных заболеваний, в том числе и ПОУГ. В настоящее время не установлено высокоинформативных биомаркеров для ранней диагностики и прогноза глаукомы. Маловероятно, что один биомаркер позволит выявить глаукому. Этиологическая и патогенетическая гетерогенность заболевания обуславливает изучения целого ряда различных маркеров оксидативного стресса для раннего выявления и прогнозирования течения ПОУГ. В данном обзоре представлены наиболее информативные биомаркеры окислительного стресса в водянистой влаге передней камеры глаза в контексте патофизиологии заболевания. Можно полагать, что некоторые из них окажутся полезными для клинической диагностики, а также мониторинга клинических ответов на стандартные и экспериментальные методы лечения.

Ключевые слова: окислительно-восстановительная система, биомаркеры, первичная открытоугольная глаукома, окислительный стресс.

E.V. Medvedeva, I.M. Bykov
**THE REDOX STATUS OF THE WATERY MOISTURE
 OF THE ANTERIOR CHAMBER OF THE EYE IN PRIMARY
 OPEN-ANGLE GLAUCOMA**

The review summarizes the information of the last three decades on the state of the redox system and markers of oxidative homeostasis of the aqueous humor of the anterior chamber of the eye in primary open-angle glaucoma (POAG). It is known, that the imbalance of the redox status with the formation of oxidative stress can cause the development of many eye diseases, including POAG. At the same time, highly informative biomarkers for the early diagnosis and prognosis of glaucoma have not been established at present. It is unlikely that one biomarker will be able to help in detecting glaucoma. The etiologic and pathogenetic heterogeneity of the disease will likely require the study of a number of different markers of oxidative stress for early detection and prognosis of POAG. This review presents the most informative biomarkers of oxidative stress in the aqueous humor of the anterior chamber of the eye in the context of the pathophysiology of the disease. It is expected that some of them will be useful for clinical diagnostics and monitoring of clinical responses to standard and experimental treatments.

Key words: redox system, biomarkers, primary open-angle glaucoma, oxidative stress.

Исследования последних трех десятилетий показали, что дисбаланс окислительно-восстановительного статуса прооксидантных/антиоксидантных реакций в клетках с формированием окислительного стресса может вызывать развитие многих глазных заболеваний. В данном обзоре обобщен современ-

ный уровень знаний о состоянии окислительно-восстановительной системы и маркерах оксидативного гомеостаза влаги передней камеры глаза при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ). Исследования биомаркеров во влаге передней камеры глаза, позволяют идентифицировать пациентов с низкой анти-

окислительной способностью, что можно использовать для профилактики, замедления прогрессирования или лечения глаукомы посредством целевой нормализации окислительного-восстановительного статуса.

По данным, опубликованным в Национальном руководстве по глаукоме в 2019 г Россия занимает 7-е место в мире по заболеваемости первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), являющейся тяжелым, сложно поддающимся лечению нейро-дегенеративным заболеванием неясной этиологии и с недостаточно изученным патогенезом. У офтальмологов нет единого мнения об этиологии и патогенезе ПОУГ. Кроме того, глаукома является одним из самых неблагоприятных по исходу заболеваний органа зрения [1]. Ткани глаза постоянно подвергаются различным физическим и химическим воздействиям, которые приводят к образованию активных форм кислорода (АФК) и создают окислительную среду в глазу. Окислительный стресс в основном влияет на ткани переднего сегмента глаза отчасти из-за аваскулярной природы этих тканей [2]. Трабекулярная сеть (ТС) не подвергается прямому воздействию света или УФ-излучения. Однако она наиболее чувствительна к повреждающему воздействию окислительного стресса, поскольку имеет меньшую антиоксидантную защиту, чем роговица и радужная оболочка. У пациентов с ПОУГ в условиях сниженной реактивности антиоксидантной среды клетки ТС контактируют с перекисью водорода (H_2O_2) более высокой концентрации, что вызывает окислительное повреждение структурных и функциональных компонентов митохондрий и других органелл эндотелиальных клеток ТС [3]. Окислительное повреждение является важным патогенетическим фактором глаукомы, который запускает дегенерацию ТС, что затем приводит к внутриглазной гипертензии [4]. Известно, что разные ткани глаза используют схожие системы антиоксидантной защиты, которые участвуют в регуляции выработки АФК. Водянистая влага глаза является ключевым источником антиоксидантов для тканей передней части глаза. Изменения в составе антиоксидантов, обнаруженные в водянистой влаге, могут вызывать морфофункциональные нарушения в ТС, а также в клетках головки зрительного нерва [2,5]. Утверждается, что водянистая влага действует как поток жидкости, вымывающий свободные радикалы [6].

Изменение биохимического состава водянистой влаги играет важную роль в патогенезе глаукомы [3]. Анализ водянистой влаги может считаться информативным способом

обнаружения конкретных молекул, играющих роль в развитии этого заболевания. Водянистая влага может содержать биомаркеры участвующие в реакциях иммунного и окислительного стрессов, которые в конечном итоге приводят к нейродегенерации ганглиозных клеток сетчатки. Определение антиоксидантной активности водянистой влаги может предоставлять информацию об эффективности удаления свободных радикалов и возможном дисбалансе прооксидантов и антиоксидантов [7]. Известно, что концентрация белка в водянистой влаге примерно в сотни раз ниже, чем в плазме, причем в водянистой влаге преобладают белки с более низкой молекулярной массой [8]. Благодаря этим свойствам барьера «кровь – водянистая жидкость» образцы водянистой влаги могут быть более информативными в диагностике, чем образцы крови.

Цель данного обзора – обобщить существующую информацию о окислительно-восстановительной системе водянистой влаги передней камеры глаза и сообщить о последних достижениях в этой области.

Проведен поиск отечественной и зарубежной литературы в базах данных Medline/PubMed, РИНЦ/Elibrary, КиберЛенинка, Google Scholar. Результаты исследования биологических маркеров окислительного стресса в составе водянистой влаги передней камеры глаза при ПОУГ немногочисленны и в основном представлены в зарубежных литературных источниках.

Проанализированы обзоры литературы, оригинальные исследования, клинические случаи.

Дегенеративные заболевания сетчатки удобно отслеживать путем анализа водянистой влаги, которая отвечает за питание аваскулярных структур глаза. Она вырабатывается путем активной секреции не пигментированного эпителия цилиарного тела и может свободно диффундировать в заднюю камеру глаза [9]. Недостаточно данных о путях транспорта, используемых реснитчатым эпителием для обеспечения секреции антиоксидантов. Считается, что цилиарное тело активно концентрирует аскорбиновую кислоту (АК) из плазмы с последующей её секрецией в водянистую влагу [10]. Среди тканей передней части глаза цилиарное тело обладает одной из самых высоких активностей супероксиддисмутазы (СОД) [11] и, кроме того, считается, что оно высвобождает глутатионпероксидазу в водянистую влагу, что способствует удалению H_2O_2 [12]. В совокупности эти исследования показывают, что цилиарное тело играет важ-

ную роль в обеспечении водянистой влаги антиоксидантами и антиоксидантными ферментами, которые можно использовать для защиты тканей передней части глаза от окислительного стресса [13].

Подобно сетчатке водянистая влага отделена гемато-водянистым барьером и в норме проявляет антиоксидантные свойства, подавляя как врожденный, так и адаптивный иммунитет [14]. Водянистая влага содержит множество антиоксидантов и играет ведущую роль в защите от свободных радикалов, индуцируемых ультрафиолетовым излучением. Уровень АК значительно больше, а СОД присутствует лишь в небольших количествах в водянистой влаге по сравнению со слезной пленкой [15]. Во многих исследованиях выше сообщалось о внутриглазном окислительном стрессе и различиях между протеомом водянистой влаги у пациентов с ПОУГ и лиц контрольной группы. Показаны существенные различия в уровнях СОД и глутатионтрансферазы (ГТ) в водянистой влаге у пациентов с глаукомой и пациентов контрольной группы. Например, уровни СОД и ГТ во внутриглазной жидкости были значительно ниже у пациентов с глаукомой, а экспрессия как синтазы оксида азота, так и экспрессия глутаминсинтазы (GS) была значительно выше у пациентов с глаукомой, чем у лиц контрольной группы. Эти данные позволяют предположить, что гиперэкспрессия GS может быть связана с повреждением нейронов и может указывать на потенциальную роль глутамата в этом процессе, а снижение экспрессии антиоксидантных ферментов СОД и ГТ может усугублять дисбаланс между кислородом и азотом [16].

В недавних исследованиях биомаркеры, связанные с окислительным стрессом, коррелировали с увеличением внутриглазного давления (ВГД) у пациентов с ПОУГ. Окислительный стресс изменяет структуру внеклеточного матрикса трабекулярной сети, и тем самым нарушает отток водянистой влаги, что приводит к повышению ВГД [17,18].

Для установления антиоксидантного статуса водянистой влаги у больных ПОУГ Ferreira S.M., et al. (2004) измеряли общий реактивный антиоксидантный потенциал (TRAP) и активность антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (САТ) и глутатионпероксидазы (ГПО) [19]. Результаты исследования показали, что активность СОД у пациентов с глаукомой была выше на 57% по сравнению с пациентами контрольной группы, а активность глутатиона была в три раза выше у больных глаукомой, чем у пациентов кон-

трольной группы, что указывает на целесообразность определения активности СОД, ГПО и TRAP в качестве маркеров окислительного стресса во внутриглазной жидкости у пациентов с ПОУГ. Никаких существенных изменений в уровнях каталазы обнаружено не было. Ferreira S.M., et al. (2004) установили, что водянистая влага у пациентов с диагнозом ПОУГ имела более низкий общий реактивный антиоксидантный потенциал (эквивалент антиоксидантного статуса), чем у пациентов с катарактой и отметили, что окислительный стресс может иметь значение в патогенезе ПОУГ и что активные формы кислорода (АФК) могут приводить к индукции антиоксидантных ферментов и способствовать снижению реактивных антиоксидантов [19].

В исследовании V. Zanon-Moreno et al. (2008) [20] было выявлено значительное увеличение окислительного статуса и более низкую антиоксидантную активность во внутриглазной жидкости у пациентов с ПОУГ по сравнению с пациентами контрольной группы. Авторами было обнаружено, что общая антиоксидантная способность в водянистой влаге у пациентов с глаукомой [21] значительно ниже, чем у здоровых лиц, а уровни малонового альдегида (МДА) в крови и водянистой влаге у больных глаукомой были достоверно повышены по сравнению с таковыми в контрольной группе. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что окислительный стресс и снижение антиоксидантной защиты способствуют развитию глаукомы. Однако был установлен более высокий общий антиоксидантный статус водянистой влаги у пациентов с ПОУГ по сравнению с пациентами контрольной группы [22]. Более высокий антиоксидантный статус отмечен у пациентов с глаукомой, чем у пациентов контрольной группы [7]. Другими авторами обнаружено, что внутриклеточное производство активных форм кислорода было увеличено в решетчатой пластинке глаз донора с глаукомой по сравнению с глазами человека без патологии органа зрения [23]. Два вышеупомянутых исследования – убедительное доказательство дисбаланса системы окислительного стресса при глаукоме. Учитывая, что антиоксидантная способность обратно пропорциональна окислительному стрессу, водянистая влага у пациентов с глаукомой, по-видимому, содержит либо более низкие уровни свободных радикалов, либо более высокие уровни антиоксидантов, что противоположно тому, что которые можно было бы ожидать при развитии такого заболевания [24]. Было высказано предположение, что начальные этапы процесса окисле-

ния могут привести к увеличению антиоксидантной активности, тогда как снижение антиоксидантной способности может быть следствием длительного окислительного повреждения [20]. Таким образом, увеличение общей антиоксидантной способности у пациентов с глаукомой может быть связано с защитным механизмом, направленным против окислительного повреждения, поскольку, как упоминалось выше, во внутриглазной жидкости наблюдаются повышенные уровни мощного антиоксиданта АК, кратно превышающие ее уровень в крови. С другой стороны, существенные различия, обнаруженные между двумя когортами, позволяют предположить, что общий антиоксидантный статус водянистой влаги может быть потенциальным биомаркером окислительного стресса при глаукоме.

Метаанализ показал более высокие значения маркеров окислительного стресса в водянистой жидкости у пациентов с глаукомой, что указывает на то, что окислительный стресс способствует развитию глаукомы [25]. Однако изменение общей антиоксидантной способности водянистой влаги у пациентов с глаукомой мало изучено и результаты исследований противоречивы. Так, исследование ряда авторов [21] продемонстрировало, что общая антиоксидантная способность во внутриглазной жидкости снижается у пациентов с глаукомой, тогда как другие свидетельствуют о ее увеличении [7]. В результате исследования первых авторов [21] выдвинуто предположение о том, что высокий окислительный стресс является результатом снижения общей антиоксидантной способности при глаукоме, в то время как последние [7] утверждают, что высокая общая антиоксидантная способность была реакцией на повышенный окислительный стресс при глаукоме. Разные результаты и разные интерпретации еще раз демонстрируют сложность патогенеза глаукомы. Увеличение окислительного стресса может быть связано как с повышением ВГД, так и с патологическим снижением антиоксидантов. Скорее всего обе интерпретации свидетельствуют о возможности различных механизмов развития глаукомы, которые и могут быть причиной противоположных результатов.

Аскорбиновая кислота и глутатион являются ключевыми антиоксидантами, которые присутствуют в водянистой влаге передней камеры глаза человека в концентрациях 1 мМ [26] и 2 мкМ [27] соответственно. Это важные антиоксиданты против активных форм кислорода и азота [28]. Антиоксидантный профиль водянистой влаги напоминает профиль слез-

ной жидкости [29]. В порядке уменьшения содержания в водянистой жидкости человека неферментативные антиоксиданты включают аскорбиновую кислоту (530 мкМ), L-тирозин (78 мкМ), мочевую кислоту (43 мкМ), L-цистеин (14 мкМ) и глутатион (2-5,5 мкМ). GSH – это мощный антиоксидант, выполняющий ряд важнейших функций – защищает тиоловые группы белка, обеспечивая защиту от АФК, а также необходим для функционирования нескольких глутатионзависимых антиоксидантных ферментов, которые нейтрализуют АФК [30]. Ферменты, связанные с GSH, включают глутатионредуктазу, которая способствует превращению окисленного глутатиона (GSSG) в восстановленный глутатион (GSH), тем самым поддерживая пул общего глутатиона в его восстановленной и активной форме. В физиологических условиях более 98% общего количества GSH находится в восстановленной форме [31]. Соотношение глутатион восстановленный/ глутатион окисленный (GSH/GSSG) – определяющий фактор в формировании клеточного редокс-статуса – характеризует уровень активности антиоксидантной тиосульфидной системы. Нормальное физиологическое соотношение GSH/GSSG у человека позволяет полностью нивелировать окислительное воздействие АФК и других реакционно способных молекул [32]. Последствием дефицита GSH являются повышенные стрессовые состояния, которые лежат в основе патофизиологии многих органных или тканеспецифичных заболеваний. Важными антиоксидантами для глаз является глутатионпероксидаза (ГПО), селенопротеин, который защищает клетки от окислительного повреждения путем восстановления перекисей липидов. Существует несколько изоферментов ГПО. Их важная антиоксидантная функция показана в различных местах и клеточных структурах: ГПО1 повсеместно присутствует в цитозоле и митохондриях, ГПО2 – в эпителии кишечника, ГПО3 – в плазме; все три работают в водной фазе, восстанавливая H_2O_2 и пероксиды свободных жирных кислот [33], ГПО4 защищает главным образом мембраны за счет восстановления пероксидов фосфолипидов и холестерина [34]. Обнаружено, что общая активность ГПО увеличивается в водянистой влаге у пациентов с ПОУГ [9,19,35]. Некоторые исследования показали, что ГПО4 защищает сетчатку от окислительного повреждения [36]. Вместе с глутатионредуктазой глутатионпероксидаза использует GSH для детоксикации органических гидропероксидов и перекиси водорода (H_2O_2). Было показано,

что GSH является буфером H_2O_2 в передней камере глаз [37].

Жирорастворимый антиоксидант токоферол (витамин Е) считается наиболее важным липофильным антиоксидантом в организме человека. При пероральном приеме токоферола обнаружен повышенный уровень глутатиона в плазме, а также в водянистой влаге человека [38], что позволило предположить косвенное стимулирующее действие витамина Е на антиоксидантный потенциал водянистой влаги.

Считается, что АК является наиболее важным антиоксидантом водянистой влаги [39]. Уровни АК существенно более значительны в водянистой влаге, а супероксиддисмутаза присутствует лишь в небольших количествах по сравнению со слезной пленкой [15,40]. Концентрация АК в водянистой влаге в 20 раз выше, чем в плазме [8]. Предполагалось, что водянистая влага действует как УФ-фильтр, защищающий расположенные позади структуры. Считается, что в таком защитном эффекте аскорбиновой кислоты, компартментализированной в водянистой влаге, участвуют три различных механизма: прямое поглощение УФ-излучения; тушение флуоресценции биомолекул; контроль биотрансформации, опосредованной флуоресценцией [41]. Чрезвычайно высокие значения АК в водянистой влаге, очевидно, играют ключевую роль во всех вышеуказанных процессах. Таким образом, АК одновременно увеличивала поглощение и подавляла флуоресценцию излучения с длиной волны ниже примерно 310 нм. Высокий уровень АК предполагает ее активный транспорт через двухслойный мерцательный эпителий из крови в водянистую влагу [42]. Известно, что АК находящаяся в водянистой влаге передней камеры глаза в больших концентрациях способна поглощать УФ – излучение и таким образом защищать ткани переднего отрезка глаза от фотоиндуцированного окислительного стресса. Это можно использовать для защиты структур глаза от повреждения [8]. АК окисляется АФК, что приводит к детоксикации гидроксильных и супероксидных анионных радикалов [43]. В водянистой влаге АК поглощает 75-85% свободных радикалов [44] и поэтому является наиболее значительным нейтрализатором свободных радикалов.

Повреждение трабекулярной сети влияет на отток водянистой влаги, что приводит к повышению ВГД и увеличивает риск развития глаукомы. АК в значительной степени защищает трабекулярную сеть от окислительного стресса и повреждения [45]. Исследования

показали, что у больных глаукомой уровень АК существенно ниже, чем у пациентов контрольной группы [19]. Известно, что АК защищает восстанавливающую способность других антиоксидантов, таких как α -токоферол (витамин Е) [46]. Хотя АК является основным антиоксидантом водянистой влаги, она не так эффективна в детоксикации АФК, как антиоксидантные ферменты, такие как СОД [47]. Во внеклеточных глазных жидкостях, включая водянистую влагу, было установлено присутствие мочевой кислоты [48]. Эта молекула обладает высокой реакционной способностью по отношению к синглетному кислороду и гидроксильным радикалам, являясь мощным поглотителем этих АФК [49]. Кроме того, было высказано предположение, что мочевая кислота регулирует окислительно-восстановительное состояние системы GSH-аскорбат [50].

В передней камере глаза, защита от свободных радикалов заметно снижается при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ), что приводит к выраженному окислительному стрессу со всеми его последствиями. Это установлено в исследовании, показавшем, что у пациентов с ПОУГ обычно имеются митохондриальные аномалии [51,52], которые ослабляют подачу энергии в клетки и могут привести к морфологическим и структурным клеточным изменениям. Несколько исследовательских групп проанализировали биомаркеры, связанные с окислительным стрессом, в образцах водянистой влаги. Например, остеопонтин сильно активируется при острых и хронических воспалительных реакциях и участвует в нескольких физиологических и патофизиологических процессах. У пациентов с ПОУГ по сравнению с контролем выявлены изменения концентрации остеопонтин в водянистой влаге. Остеопонтин является наиболее распространенным белком водянистой влаги с высоким уровнем экспрессии [53]. Dammak A., et al. (2023) [2] исследовали концентрации предполагаемых биомаркеров окислительного стресса и воспаления у пациентов с ПОУГ по сравнению с пациентами контрольной группы. Результаты, полученные авторами, показали, что в водянистой влаге больных ПОУГ наблюдалось достоверное увеличение остеопонтин, матриксной металлопротеиназы 9, фактора некроза опухоли-альфа и интерлейкина-10 по сравнению с контрольной группой, а также установили, что водянистая влага больных ПОУГ содержала существенно больше остеопонтин по сравнению с таковым у больных

контрольной группы. У пациентов с ПОУГ и пациентов контрольной группы наблюдались различные профили экспрессии биомаркеров, связанных с окислительным стрессом и воспалением. Это подтверждает сообщения об участии путей воспалительного и окислительного стресса в патофизиологии ПОУГ.

Была проанализирована возможность использования факторов, связанных с окислительным стрессом, в качестве биомаркеров для ранней диагностики глаукомы [54]. У пациентов с ПОУГ по сравнению с контрольной группой оценивали уровень экспрессии мРНК ряда биомаркеров окислительного стресса в водянистой влаге. Авторы доказали, что уровень экспрессии мРНК супероксиддисмутазы 1 (СОД1) у пациентов с ПОУГ значительно ниже, чем у лиц контрольной группы. АФК приводят к разрывам или модификациям оснований ДНК, включая 8-гидрокси-2-дезоксигуанозин (8-ОН-dG). Следовательно, степень окислительного повреждения ДНК можно измерить по уровню 8-ОН-dG. Показано, что окислительное повреждение ДНК вызывает увеличение образования АФК и/или снижение антиоксидантного статуса в водянистой влаге и сыворотке у пациентов с глаукомой [55]. Содержание 8-ОН-dG в водянистой влаге больных ПОУГ значительно выше, чем в группе здоровых [56]. Кроме того, в ТС больных ПОУГ обнаружен повышенный уровень 8-ОН-dG, что предполагает повреждение мтДНК и не ограничивается сетчаткой, а распространяется на другие ткани глаза.

Исследования уровня антиоксидантных ферментов СОД, САТ, ГПО и неферментативных антиоксидантов (витамины С и Е) в водянистой влаге больных ПОУГ показали значительное статистически значимое увеличение активности СОД и ГПО и существенно более низкие уровни витаминов С и Е по сравнению с контрольной группой (пациенты с катарактой) [9]. В активности каталазы существенных изменений не наблюдалось. Эти результаты подтверждают, что значительное усиление окислительного стресса имеет значение в патогенезе ПОУГ. Определение окислительного стресса во влаге передней камеры глаза помогает понять течение этого заболевания, а окислительное повреждение может стать актуальной целью для профилактики и для терапии.

Достоверное увеличение уровней ферментов ГПО, СОД и МДА водянистой влаги у пациентов с ПОУГ по сравнению с группой сравнения пациентов с катарактой выявили Ghanem A.A., et al. (2010) [35]. Никакой существенной разницы в активности фермента

САТ в водянистой влаге у пациентов с ПОУГ и пациентов с катарактой не выявлено. Была обнаружена значимая корреляция между уровнем МДА и выраженной потерей полей зрения у пациентов с ПОУГ. Pinazo-Durán M.D., et al. (2023) [57] доказали, что у пациентов с диагнозом ПОУГ уровни МДА в водянистой влаге были значительно выше, а общая антиоксидантная способность значительно ниже, чем в контрольной группе. Уровень оксида азота в водянистой влаге больных глаукомой был достоверно выше, чем в группе сравнения. Таким образом, оксид азота является маркером нитрозативного стресса.

В исследовании «случай-контроль» [20] авторы определяли образование свободных радикалов за счет перекисного окисления липидов с помощью теста реактивных веществ МДА и тиобарбитуровой кислоты (TBARS) и общий антиоксидантный статус в образцах водянистой влаги у пациентов обеих групп. При ПОУГ выявлено достоверно более высокое значение МДА-TBARS по сравнению с группой сравнения (пациенты с катарактой). Антиоксидантная активность была значительно ниже в группе ПОУГ, чем в группе пациентов с катарактой. Авторы констатировали, что образцы водянистой влаги могут быть использованы для определения окислительного и антиоксидантного статуса при патологических процессах. У пациентов с ПОУГ наблюдалось значительное увеличение окислительного статуса и снижение антиоксидантной активности во внутриглазной жидкости. Позже обнаружены значительно более низкие уровни витамина С, ГПО и других антиоксидантов в водянистой влаге у пациентов с ПОУГ, по сравнению с лицами, оперированными по поводу катаракты [9,20].

Представляет существенный интерес оценка изменений, наблюдаемых для конкретных антиоксидантов в водянистой влаге у пациентов с глаукомой. В мета-анализах, проведенных в 2019 и 2021 годах, было обнаружено увеличение количества СОД, ГПО и САТ, трех распространенных антиоксидантных маркеров в водянистой влаге у пациентов с глаукомой [58,59]. Было высказано предположение, что увеличение количества антиоксидантов является результатом усиления окислительного стресса и в долгосрочной перспективе уровень антиоксидантов будет снижаться. Если предположение верно, то неудивительно, что другие исследования показали пониженную регуляцию SOD1/2 и GST1 в водянистой влаге у пациентов с ПОУГ. Утверждают, что критические медиаторы кислородного гомеостаза в водянистой влаге и функции нейтронов значи-

тельно нарушаются при глаукоме [60].

Рядом авторов [61] обнаружено, что содержание антиоксидантных агентов, таких как таурин и глутатион, в водянистой влаге у пациентов с глаукомой значительно снизилось по сравнению с пациентами с катарактой (контрольная группа). Снижение глутатиона отражало степень потери поля зрения у пациентов с ПОУГ. Эти результаты показали, что профилирование водянистой влаги может помочь в диагностике глаукомы и что различные метаболиты водянистой влаги коррелируют с клиническими параметрами у пациентов с глаукомой. Авторы также отметили то, что антиоксидантные агенты в водянистой влаге отражают глаукомное повреждение зрительного нерва и что чрезмерный окислительный стресс может быть вовлечен в патогенез глаукомы.

Заключение

В настоящее время не установлено высокоинформативных молекулярных биомаркеров для диагностики глаукомы и прогноза прогрессирования заболевания. Однако достигнут очевидный прогресс. Несмотря на существование клинически адаптированных биомаркеров для

диагностики и лечения глаукомы, сохраняется потребность в новых биомаркерах с более высокой чувствительностью и специфичностью. Маловероятно, что один биомаркер сможет оказать большую помощь в выявлении глаукомы из-за этиологической гетерогенности заболевания, существования различных подтипов и генетической изменчивости среди пациентов. Скорее, панель биомаркеров, имея лучшую чувствительность и специфичность может предоставить больше полезной информации для клинического прогнозирования. Это особенно важно для глаукомы, поскольку прогрессирование этого заболевания можно значительно снизить за счет ранней диагностики и своевременного лечения.

В данном обзоре представлены наиболее информативные биомаркеры окислительного стресса при глаукоме в контексте патофизиологии заболевания. Можно полагать, что некоторые из обсуждаемых здесь новых биомаркеров глаукомы окажутся полезными для клинической диагностики, а также мониторинга клинических ответов на стандартные и экспериментальные методы лечения.

Сведения об авторах статьи:

Медведева Елена Владимировна – соискатель кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, врач-офтальмолог Краснодарского филиала ФГАУ НМИЦ МНТК Микрохирургия глаза им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России. Адрес: 350012, г. Краснодар, ул. Красных партизан, 6. E-mail: helenbear@yandex.ru.
Быков Илья Михайлович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Адрес: 350063, г. Краснодар, ул. М. Седина, 4. E-mail: ilya.bh@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Национальное руководство по глаукоме / под ред. Е.А. Егорова, В.П. Еричева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – С. 3-8.
2. Oxidative Stress in the Anterior Ocular Diseases: Diagnostic and Treatment / A. Dammak [et al.] // Biomedicines. – 2023. – Vol. 11, № 2. – P. 292.
3. Sensitivity of ocular anterior chamber tissues to oxidative damage and its relevance to the pathogenesis of glaucoma / A. Izzotti [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2009. – Vol. 50, № 11. – P. 5251-5258.
4. Bissell, M. The Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Eye Diseases / M. Bissell, I. Fetian, M. Mozaffarieh // hb. TIMES Schw. Aertz. – 2022. – Vol. 6, № 3–4. – P. 72-77.
5. Tangvarasittichai, O. Oxidative Stress, Ocular Disease and Diabetes Retinopathy / O. Tangvarasittichai, S. Tangvarasittichai // Curr. Pharm. Des. – 2018. – Vol. 24, № 40. – P. 4726-4741.
6. Erb, C. Oxidative stress in primary open-angle glaucoma / C. Erb, M. Heinke // Front. Biosci. (Elite Ed.). – 2011. – Vol. 3, № 4. – P. 1524-1533.
7. Aranaz M. [et al.] Homeostatic alterations related to total antioxidant capacity, elemental concentrations and isotopic compositions in aqueous humor of glaucoma patients // Anal. Bioanal. Chem. – 2022. – Vol. 414, № 1. – P. 515-524.
8. Ascorbic acid content of human corneal epithelium / R.F. Brubaker [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2000. – Vol. 41, № 7. – P. 1681-683.
9. Evaluation of oxidative stress markers in aqueous humor of primary open angle glaucoma and primary angle closure glaucoma patients / A. Goyal [et al.] // Curr. Eye Res. – 2014. – Vol. 39, № 8. – P. 823-829.
10. Socci, R.R. Characteristics of ascorbate transport in the rabbit iris-ciliary body / R.R. Socci, N.A. Delamere // Exp. Eye Res. – 1988. – Vol. 46, № 6. – P. 853-861.
11. Superoxide dismutase in ocular structures / N.A. Rao [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 1985. – Vol. 26, № 12. – P. 1778-1781.
12. Martín-Alonso, J.M. Cloning of the bovine plasma selenium-dependent glutathione peroxidase (GP) cDNA from the ocular ciliary epithelium: expression of the plasma and cellular forms within the mammalian eye / J.M. Martín-Alonso, S. Ghosh, M. Coca-Prados // J. Biochem. – 1993. – Vol. 114, № 2. – P. 284-291.
13. Umapathy, A. Antioxidant delivery pathways in the anterior eye / A. Umapathy, P. Donaldson, J. Lim // Biomed. Res. Int. – 2013. – Vol. 2013. – P. 207250.
14. Соломатина, М.В. Иммунологические аспекты глаукомы / М.В. Соломатина, В.Г. Лихванцева, А.В. Колесников // Практическая медицина. – 2017. – № 3(104). – С. 16-21.
15. Chen, Y. Antioxidant defenses in the ocular surface / Y. Chen, G. Mehta, V. Vasilou // Ocul. Surf. – 2009. – Vol. 7, № 4. – P. 176-185.
16. Aqueous humor oxidative stress proteomic levels in primary open angle glaucoma / A. Bagnis [et al.] // Exp. Eye Res. – 2012. – Vol. 103. – P. 55-62.
17. Малишевская, Т.Н. Возможности коррекции эндотелиальной дисфункции оксидативного стресса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой / Т.Н. Малишевская, И.Г. Долгова // Вестник офтальмологии. – 2014. – Т. 130, № 5. – С. 67-73.
18. Rusmayani, E. Ischemia Modified Albumin (IMA) as a New Biomarker in the Ophthalmology Field: A Brief Literature Review / E. Rusmayani, W. Artini, M. Sasongko // Open Ophthalmol. J. – 2022. – Vol. 16. – P. e187436412208010.
19. Oxidative stress markers in aqueous humor of glaucoma patients / S.M. Ferreira [et al.] // Am. J. Ophthalmol. – 2004. – Vol. 137, № 1. – P. 62-69.
20. Oxidative stress in primary open-angle glaucoma / V. Zanon-Moreno [et al.] // J. Glaucoma. – 2008. – Vol. 17, № 4. – P. 263-268.

21. Takai, Y. Multiplex cytokine analysis of aqueous humor in eyes with primary open-angle glaucoma, exfoliation glaucoma, and cataract / Y. Takai, M. Tanito, A. Ohira // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2012. – Vol. 53, № 1. – P. 241-247.
22. Variability of serum oxidative stress biomarkers relative to biochemical data and clinical parameters of glaucoma patients / K.N. Engin [et al.] // *Mol. Vis.* – 2010. – Vol. 16. – P. 1260-1271.
23. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and calcium overload in human lamina cribrosa cells from glaucoma donors / E.M. McElnea [et al.] // *Mol. Vis.* – 2011. – Vol. 17. – P. 1182-1191.
24. Young, I.S. Measurement of total antioxidant capacity / I.S. Young // *J. Clin. Pathol.* – 2001. – Vol. 54, № 5. – P. 339.
25. Role of Oxidative Stress in Ocular Diseases: A Balancing Act / D.Y. Shu [et al.] // *Metabolites.* – 2023. – Vol. 13, № 2. – P. 187.
26. Ascorbic acid levels in the aqueous humor of nocturnal and diurnal mammals / G.R. Reiss [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* – 1986. – Vol. 104, № 5. – P. 753-755.
27. Riley, M.V. Glutathione in the aqueous humor of human and other species / M.V. Riley, R.F. Meyer, E.M. Yates // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1980. – Vol. 19, № 1. – P. 94-96.
28. Glutathione is a key player in metal-induced oxidative stress defenses / M. Jozefczak [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2012. – Vol. 13, № 3. – P. 3145-3175.
29. Richer, S.P. Water soluble antioxidants in mammalian aqueous humor: interaction with UV B and hydrogen peroxide / S.P. Richer, R.C. Rose // *Vision Res.* – 1998. – Vol. 38, № 19. – P. 2881-2888.
30. Ganea, E. Glutathione-related enzymes and the eye / E. Ganea, J.J. Harding // *Curr. Eye Res.* – 2006. – Vol. 31, № 1. – P. 1-11.
31. Forman, H.J. Glutathione: overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis / H.J. Forman, H. Zhang, A. Rinna // *Mol. Aspects Med.* – 2009. – Vol. 30, № 1-2. – P. 1-12.
32. Мармыш, В.Г. Роль системы глутатиона в поддержании редокс-гомеостаза и антиоксидантной защиты при воспалительных и дегенеративно-дистрофических заболеваниях органа зрения / В.Г. Мармыш // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* – 2021. – Т. 19, № 4. – С. 382-391.
33. Catalytic mechanisms and specificities of glutathione peroxidases: variations of a basic scheme / S. Toppo [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2009. – Vol. 1790, № 11. – P. 1486-1500.
34. A comparison of thiol peroxidase mechanisms / L. Flohé [et al.] // *Antioxid. Redox Signal.* – 2011. – Vol. 15, № 3. – P. 763-780.
35. Ghanem, A.A. Oxidative stress markers in patients with primary open-angle glaucoma / A.A. Ghanem, L.F. Arafa, A. El-Baz // *Curr. Eye Res.* – 2010. – Vol. 35, № 4. – P. 295-301.
36. Increased expression of glutathione peroxidase 4 strongly protects retina from oxidative damage / L. Lu [et al.] // *Antioxid. Redox Signal.* – 2009. – Vol. 11, № 4. – P. 715-724.
37. Costarides, A. P. Roles of catalase and the glutathione redox cycle in the regulation of anterior-chamber hydrogen peroxide / A.P. Costarides, M.V. Riley, K. Green // *Ophthalmic. Res.* – 1991. – Vol. 23, № 5. – P. 284-294.
38. Effect of vitamin E on glutathione content in red blood cells, aqueous humor and lens of humans and other species / C. Costagliola [et al.] // *Exp. Eye Res.* – 1986. – Vol. 43, № 6. – P. 905-914.
39. Evaluation of Redox Profiles of the Serum and Aqueous Humor in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma and Exfoliation Glaucoma / Y. Takayanagi [et al.] // *Antioxidants (Basel).* – 2020. – Vol. 9, № 12. – P. 1305.
40. Commensal microflora-induced T cell responses mediate progressive neurodegeneration in glaucoma / H. Chen [et al.] // *Nat. Commun.* – 2018. – Vol. 9, № 1. – P. 3209.
41. Ringvold, A. The significance of ascorbate in the aqueous humour protection against UV-A and UV-B / A. Ringvold // *Exp. Eye Res.* – 1996. – Vol. 62, № 3. – P. 261-264.
42. Electrogenic Na⁺-ascorbate cotransport in cultured bovine pigmented ciliary epithelial cells / H. Helbig [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1989. – Vol. 256, № 1 Pt 1. – P. C44-C49.
43. Rose, R.C. Ocular oxidants and antioxidant protection / R.C. Rose, S.P. Richer, A.M. Bode // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1998. – Vol. 217, № 4. – P. 397-407.
44. Erb C., [et al.] 2004 Erb, C. Oxidative stress in primary open-angle glaucoma / C. Erb, M. Heinke // *Front. Biosci. (Elite Ed.)*. – 2011. – Vol. 3, № 4. – P. 1524-1533.
45. Ammar, D.A. Antioxidants Protect Trabecular Meshwork Cells From Hydrogen Peroxide-Induced Cell Death / D.A. Ammar, K.M. Hamweyah, M.Y. Kahook // *Transl. Vis. Sci. Technol.* – 2012. – Vol. 1, № 1. – P. 4.
46. Corti, A. Cellular pathways for transport and efflux of ascorbate and dehydroascorbate / A. Corti, A.F. Casini, A. Pompella // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2010. – Vol. 500, № 2. – P. 107-115.
47. Superoxide dismutase isoenzymes in the human eye / A. Behndig [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1998. – Vol. 39, № 3. – P. 471-475.
48. Determination of uric acid concentrations in human tear fluid, aqueous humour and serum / J. Horwath-Winter [et al.] // *Acta Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 87, № 2. – P. 188-192.
49. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis / B.N. Ames [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 1981. – Vol. 78, № 11. – P. 6858-6862.
50. Role of uric acid as an endogenous radical scavenger and antioxidant / B. F. Becker [et al.] // *Chest.* – 1991. – Vol. 100, 3 Suppl. – P. 176S-181S.
51. Abu-Amero, K.K. Mitochondrial abnormalities in patients with primary open-angle glaucoma / K.K. Abu-Amero, J. Morales, T.M. Bosley // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2006. – Vol. 47, № 6. – P. 2533-2541.
52. Decreased total antioxidants in patients with primary open angle glaucoma / K.K. Abu-Amero [et al.] // *Curr. Eye Res.* – 2013. – Vol. 38, № 9. – P. 959-964.
53. Information propagation within the Genetic Network of *Saccharomyces cerevisiae* / S. Chowdhury [et al.] // *BMC Syst. Biol.* – 2010. – Vol. 4. – P. 143.
54. Elevated Plasma Level of 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine Is Associated with Primary Open-Angle Glaucoma / A.A. Kondkar [et al.] // *J. Ophthalmol.* – 2020. – Vol. 2020. – P. 6571413.
55. Decreased paraoxonase1 activity and increased malondialdehyde and oxidative DNA damage levels in primary open angle glaucoma / U.Y. Mumcu [et al.] // *Int. J. Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 9, № 10. – P. 1518-1520.
56. Oxidative DNA damage and total antioxidant status in glaucoma patients / R. Sorkhabi [et al.] // *Mol. Vis.* – 2011. – Vol. 17. – P. 41-46.
57. Biochemical-molecular-genetic biomarkers in the tear film, aqueous humor, and blood of primary open-angle glaucoma patients / M.D. Pinazo-Durán [et al.] // *Front. Med. (Lausanne).* – 2023. – Vol. 10. – P. 1157773.
58. Kodeboyina S.K. [et al.] Aqueous Humor Proteomic Alterations Associated with Visual Field Index Parameters in Glaucoma Patients: A Pilot Study // *J. Clin. Med.* – 2021. – Vol. 10, № 6. – P. 1180.
59. Association between systemic oxidative stress and visual field damage in open-angle glaucoma / M. Tanito [et al.] // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 25792.
60. Proteomic Analysis of Aqueous Humor from Primary Open Angle Glaucoma Patients on Drug Treatment Revealed Altered Complement Activation Cascade / S.S. Adav [et al.] // *J. Proteome Res.* – 2018. – Vol. 17, № 7. – P. 2499-2510.
61. Reduced glutathione level in the aqueous humor of patients with primary open-angle glaucoma and normal-tension glaucoma / K. Sato [et al.] // *NPJ Aging.* – 2023. – Vol. 9, № 1. – P. 28.

REFERENCES

1. Natsional'noe rukovodstvo po glaukome (National guideline for glaucoma): pod red. E.A. Egorova, V.P. Elicheva. Moskva: GEOTAR-Media, 2019:3–8. (in Russ.)
2. Dammak A. [et al.]. Oxidative Stress in the Anterior Ocular Diseases: Diagnostic and Treatment. *Biomedicines*. 2023;11(2):292. (in Engl.) DOI: 10.3390/biomedicines11020292.
3. Izzotti A. [et al.]. Sensitivity of ocular anterior chamber tissues to oxidative damage and its relevance to the pathogenesis of glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2009;50(11):5251–5258. (in Engl.) DOI: 10.1167/iov.09-3871.
4. Bissell M., Fetian I., Mozaffarieh M. The Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Eye Diseases. *hb. TIMES Schw. Aertztej.* 2022;6(3–4):72–77. (in Engl.) DOI: 10.36000/hbT.2022.06.002.
5. Tangvarasittichai O., Tangvarasittichai S. Oxidative Stress, Ocular Disease and Diabetes Retinopathy. *Curr. Pharm. Des.* 2018;24(40): 4726–4741. (in Engl.) DOI: 10.2174/1381612825666190115121531.
6. Erb C., Heinke M. Oxidative stress in primary open-angle glaucoma. *Front. Biosci. (Elite Ed.)*. 2011;3(4):1524–1533. (in Engl.) DOI: 10.2741/e353.
7. Aranaz M. [et al.]. Homeostatic alterations related to total antioxidant capacity, elemental concentrations and isotopic compositions in aqueous humor of glaucoma patients. *Anal. Bioanal. Chem.* 2022;414(1):515–524. (in Engl.) DOI: 10.1007/s00216-021-03467-5.
8. Brubaker R.F. [et al.]. Ascorbic acid content of human corneal epithelium. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000;41(7):1681–1683. (in Engl.)
9. Goyal A. [et al.]. Evaluation of oxidative stress markers in aqueous humor of primary open angle glaucoma and primary angle closure glaucoma patients. *Curr. Eye Res.* 2014;39(8):823–829. (in Engl.) DOI: 10.3109/02713683.2011.556299.
10. Succi R.R., Delamere N.A. Characteristics of ascorbate transport in the rabbit iris-ciliary body. *Exp. Eye Res.* 1988;46(6):853–861. (in Engl.) DOI: 10.1016/s0014-4835(88)80037-x.
11. Rao N.A. [et al.]. Superoxide dismutase in ocular structures. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1985;26(12):1778–1781. (in Engl.)
12. Martín-Alonso J.M., Ghosh S., Coca-Prados M. Cloning of the bovine plasma selenium-dependent glutathione peroxidase (GP) cDNA from the ocular ciliary epithelium: expression of the plasma and cellular forms within the mammalian eye. *J.Biochem.* 1993;114(2):284–291. (in Engl.) DOI: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a124168.
13. Umapathy A., Donaldson P., Lim J. Antioxidant delivery pathways in the anterior eye. *Biomed. Res. Int.* 2013;2013:207250. (in Engl.) DOI: 10.1155/2013/207250.
14. Solomatina M.V., Likhvantseva V.G., Kolesnikov A.V. Immunological aspects of glaucoma. *Practical Medicine*. 2017;(3):16–21. (in Russ.)
15. Chen Y., Mehta G., Vasiliou V. Antioxidant defenses in the ocular surface. *Ocul. Surf.* 2009;7(4):176–185. (in Engl.) DOI: 10.1016/s1542-0124(12)70185-4.
16. Bagnis A. [et al.]. Aqueous humor oxidative stress proteomic levels in primary open angle glaucoma. *Exp. Eye Res.* 2012;103:55–62. (in Engl.) DOI: 10.1016/j.exer.2012.07.011.
17. Malishevskaya T.N., Dolgova I.G. Options for correction of endothelial dysfunction and oxidative stress in patients with primary open-angle glaucoma. *Annals of Ophthalmology*. 2014;130(5):67–73. (in Russ.)
18. Rusmayani E., Artini W., Sasongko M. Ischemia Modified Albumin (IMA) as a New Biomarker in the Ophthalmology Field: A Brief Literature Review. *Open Ophthalmol. J.* 2022;16:e187436412208010. (in Engl.) DOI: 10.2174/18743641-v16-e2208010.
19. Ferreira S.M. [et al.]. Oxidative stress markers in aqueous humor of glaucoma patients. *Am. J. Ophthalmol.* 2004;137(1):62–69. (in Engl.) DOI: 10.1016/s0002-9394(03)00788-8.
20. Zanon-Moreno V. [et al.]. Oxidative stress in primary open-angle glaucoma. *J. Glaucoma*. 2008;17(4):263–268. (in Engl.) DOI: 10.1097/IJG.0b013e31815c3a7f.
21. Takai Y., Tanito M., Ohira A. Multiplex cytokine analysis of aqueous humor in eyes with primary open-angle glaucoma, exfoliation glaucoma, and cataract. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012;53(1):241–247. (in Engl.) DOI: 10.1167/iov.11-8434.
22. Engin K.N. [et al.]. Variability of serum oxidative stress biomarkers relative to biochemical data and clinical parameters of glaucoma patients. *Mol. Vis.* 2010;16:1260–1271. (in Engl.)
23. McElnea E.M. [et al.]. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and calcium overload in human lamina cribrosa cells from glaucoma donors. *Mol. Vis.* 2011;17:1182–1191. (in Engl.)
24. Young I.S. Measurement of total antioxidant capacity. *J. Clin. Pathol.* 2001;54(5): 3339. (in Engl.) DOI: 10.1136/jcp.54.5.339.
25. Shu D.Y. [et al.]. Role of Oxidative Stress in Ocular Diseases: A Balancing Act. *Metabolites*. 2023;13(2):187. (in Engl.) DOI: 10.3390/metabo13020187.
26. Reiss G.R. [et al.]. Ascorbic acid levels in the aqueous humor of nocturnal and diurnal mammals. *Arch. Ophthalmol.* 1986;104(5):753–755. (in Engl.) DOI: 10.1001/archoph.1986.01050170143039.
27. Riley M.V., Meyer R.F., Yates E.M. Glutathione in the aqueous humor of human and other species. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1980;19(1):94–96. (in Engl.)
28. Jozefczak M. [et al.]. Glutathione is a key player in metal-induced oxidative stress defenses. *Int. J. Mol. Sci.* 2012;13(3):3145–3175. (in Engl.) DOI: 10.3390/ijms13033145.
29. Richer S.P., Rose R.C. Water soluble antioxidants in mammalian aqueous humor: interaction with UV B and hydrogen peroxide. *Vision Res.* 1998;38(19):2881–2888. (in Engl.) DOI: 10.1016/s0042-6989(98)00069-8.
30. Ganea E., Harding J.J. Glutathione-related enzymes and the eye. *Curr. Eye Res.* 2006;31(1):1–11. (in Engl.) DOI: 10.1080/02713680500477347.
31. Forman H.J., Zhang H., Rinna A. Glutathione: overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. *Mol. Aspects Med.* 2009;30(1–2):1–12. (in Engl.) DOI: 10.1016/j.mam.2008.08.006.
32. Marmysh V.G. The role of the glutathione system in maintaining redox-homeostasis and antioxidant protection in inflammatory and degenerative diseases of the organ of vision. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2021;19(4):382–391. (in Russ.) DOI: 10.25298/2221-8785-2021-19-4-382-391.
33. Toppo S. [et al.]. Catalytic mechanisms and specificities of glutathione peroxidases: variations of a basic scheme. *Biochim. Biophys. Acta*. 2009;1790(11):1486–1500. (in Engl.) DOI: 10.1016/j.bbagen.2009.04.007.
34. Flohé L. [et al.]. A comparison of thiol peroxidase mechanisms. *Antioxid. Redox Signal*. 2011;15(3):763–780. (in Engl.) DOI: 10.1089/ars.2010.3397.
35. Ghanem A.A., Arafa L.F., El-Baz A. Oxidative stress markers in patients with primary open-angle glaucoma. *Curr. Eye Res.* 2010;35(4):295–301. (in Engl.) DOI: 10.3109/02713680903548970.
36. Lu L. [et al.]. Increased expression of glutathione peroxidase 4 strongly protects retina from oxidative damage. *Antioxid. Redox Signal*. 2009;11(4):715–724. (in Engl.) DOI: 10.1089/ars.2008.2171.
37. Costarides A.P., Riley M.V., Green K. Roles of catalase and the glutathione redox cycle in the regulation of anterior-chamber hydrogen peroxide. *Ophthalmic. Res.* 1991;23(5):284–294. (in Engl.) DOI: 10.1159/000267124.
38. Costagliola C. [et al.]. Effect of vitamin E on glutathione content in red blood cells, aqueous humor and lens of humans and other species. *Exp. Eye Res.* 1986;43(6):905–914. (in Engl.) DOI: 10.1016/0014-4835(86)90069-2.
39. Takayanagi Y. [et al.]. Evaluation of Redox Profiles of the Serum and Aqueous Humor in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma and Exfoliation Glaucoma. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(12):1305. (in Engl.) DOI: 10.3390/antiox9121305.

40. Chen H. [et al.]. Commensal microflora-induced T cell responses mediate progressive neurodegeneration in glaucoma. *Nat. Commun.* 2018;9(1):3209. (in Engl.) DOI: 10.1038/s41467-018-05681-9.
41. Ringvold A. The significance of ascorbate in the aqueous humour protection against UV-A and UV-B. *Exp. Eye Res.* 1996;62(3):261–264. (in Engl.) DOI: 10.1006/exer.1996.0031.
42. Helbig H. [et al.]. Electrogenic Na⁺-ascorbate cotransport in cultured bovine pigmented ciliary epithelial cells. *Am. J. Physiol.* 1989;256(1 Pt 1):C44–C49. (in Engl.) DOI: 10.1152/ajpcell.1989.256.1.C44.
43. Rose R.C., Richer S.P., Bode A.M. Ocular oxidants and antioxidant protection. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1998;217(4):397–407. (in Engl.) DOI: 10.3181/00379727-217-44250.
44. Erb, C. Oxidative stress in primary open-angle glaucoma / C. Erb, M. Heinke // *Front. Biosci. (Elite Ed.)*. – 2011. – Vol. 3, № 4. – P. 1524–1533.
45. Ammar D.A., Hamweyah K.M., Kahook M.Y. Antioxidants Protect Trabecular Meshwork Cells From Hydrogen Peroxide-Induced Cell Death. *Transl. Vis. Sci. Technol.* 2012;1(1):4. (in Engl.) DOI: 10.1167/tvst.1.1.4.
46. Corti A., Casini A.F., Pompella A. Cellular pathways for transport and efflux of ascorbate and dehydroascorbate. *Arch. Biochem. Biophys.* 2010;500(2):107–115. (in Engl.) DOI: 10.1016/j.abb.2010.05.014.
47. Behndig A. [et al.]. Superoxide dismutase isoenzymes in the human eye. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1998;39(3):471–475. (in Engl.)
48. Horwath-Winter J. [et al.]. Determination of uric acid concentrations in human tear fluid, aqueous humour and serum. *Acta Ophthalmol.* 2009;87(2):188–192. (in Engl.) DOI: 10.1111/j.1755-3768.2008.01215.x.
49. Ames B.N. [et al.]. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1981;78(11):6858–6862. (in Engl.) DOI: 10.1073/pnas.78.11.6858.
50. Becker B.F. [et al.]. Role of uric acid as an endogenous radical scavenger and antioxidant. *Chest.* 1991;100(3 Suppl):176S–181S. (in Engl.) DOI: 10.1378/chest.100.3_supplement.176s.
51. Abu-Amero K.K., Morales J., Bosley T.M. Mitochondrial abnormalities in patients with primary open-angle glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006;47(6):2533–2541. (in Engl.) DOI: 10.1167/iovs.05-1639.
52. Abu-Amero K.K. [et al.]. Decreased total antioxidants in patients with primary open angle glaucoma. *Curr. Eye Res.* 2013;38(9):959–964. (in Engl.) DOI: 10.3109/02713683.2013.794246.
53. Chowdhury S. [et al.]. Information propagation within the Genetic Network of *Saccharomyces cerevisiae*. *BMC Syst. Biol.* 2010;4:143. (in Engl.) DOI: 10.1186/1752-0509-4-143.
54. Kondkar A.A. [et al.]. Elevated Plasma Level of 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine Is Associated with Primary Open-Angle Glaucoma. *J. Ophthalmol.* 2020;2020:6571413. (in Engl.) DOI: 10.1155/2020/6571413.
55. Mumcu U.Y. [et al.]. Decreased paraoxonase1 activity and increased malondialdehyde and oxidative DNA damage levels in primary open angle glaucoma. *Int. J. Ophthalmol.* 2016;9(10):1518–1520. (in Engl.) DOI: 10.18240/ijo.2016.10.24.
56. Sorkhabi R. [et al.]. Oxidative DNA damage and total antioxidant status in glaucoma patients. *Mol. Vis.* 2011;17:41–46. (in Engl.)
57. Pinazo-Durán M.D. [et al.]. Biochemical-molecular-genetic biomarkers in the tear film, aqueous humor, and blood of primary open-angle glaucoma patients. *Front. Med. (Lausanne)*. 2023;10:1157773. (in Engl.) DOI: 10.3389/fmed.2023.1157773.
58. Kodeboyina S.K. [et al.]. Aqueous Humor Proteomic Alterations Associated with Visual Field Index Parameters in Glaucoma Patients: A Pilot Study. *J. Clin. Med.* 2021;10(6):1180. (in Engl.) DOI: 10.3390/jcm10061180.
59. Tanito M. [et al.]. Association between systemic oxidative stress and visual field damage in open-angle glaucoma. *Sci. Rep.* 2016;6:25792. (in Engl.) DOI: 10.1038/srep25792.
60. Adav S.S. [et al.]. Proteomic Analysis of Aqueous Humor from Primary Open Angle Glaucoma Patients on Drug Treatment Revealed Altered Complement Activation Cascade. *J. Proteome Res.* 2018;17(7):2499–2510. (in Engl.) DOI: 10.1021/acs.jproteome.8b00244.
61. Sato K. [et al.]. Reduced glutathione level in the aqueous humor of patients with primary open-angle glaucoma and normal-tension glaucoma. *NPJ Aging.* 2023;9(1):28. (in Engl.) DOI: 10.1038/s41514-023-00124-2.